

## Review Article

# พรอพออลิส: ของขวัญจากธรรมชาติ Propolis: A Gift from Nature

ศิริวรรณ อธิคมกุลชัย\*

สาขาวิชาเภสัชเคมีและเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

\* Corresponding author: [sirivan@swu.ac.th](mailto:sirivan@swu.ac.th)

## บทคัดย่อ

พรอพออลิสเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากผึ้งโดยผึ้งเก็บยางเหนียวมาจากพืชแล้วนำมาสะสมไว้ที่รัง มีการนำพรอพออลิสมาใช้เป็นสมุนไพรสำหรับรักษาโรคต่างๆ มาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน จากการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีของพรอพออลิสพบว่าพรอพออลิสที่ได้จากบริเวณที่มีภูมิประเทศแตกต่างกันมักจะมีองค์ประกอบทางเคมีที่แตกต่างกันด้วยซึ่งจะส่งผลให้ฤทธิ์ทางชีวภาพของพรอพออลิสแตกต่างกันไป ปัจจุบันประชาชนรู้จักพรอพออลิสมากขึ้นเนื่องจากการนำพรอพออลิสมาใช้เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เครื่องสำอาง สบู่ และยาสีฟัน เป็นต้น ทางด้านงานวิจัยพบว่าในทุกๆ ปีมีวารสารนานาชาติมากมายที่ตีพิมพ์เกี่ยวกับพรอพออลิส เนื่องจากพรอพออลิสมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายและน่าสนใจ เช่น ฤทธิ์ต้านเนื้องอก ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และฤทธิ์ต้านจุลชีพ เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งฤทธิ์ต้านเนื้องอกของพรอพออลิสนั้นอยู่ในความสนใจของนักวิจัยจำนวนมากจนกระทั่งปัจจุบันมีการศึกษาถึงระดับกลไกในการต้านเนื้องอกของสารสำคัญจากพรอพออลิส ดังนั้น พรอพออลิสเป็นสมุนไพรที่ยังคงอยู่ในความสนใจ และมีงานวิจัยออกมาอย่างต่อเนื่องนับว่าพรอพออลิสเป็นความมหัศจรรย์ที่ได้จากธรรมชาติโดยแท้จริง

คำสำคัญ: พรอพออลิส, propolis, ผึ้ง, ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา, องค์ประกอบทางเคมี

*Thai Pharm Health Sci J 2008;3(2):286-295*<sup>§</sup>

## บทนำ

พรอพออลิส (propolis) หรือกาวผึ้งเป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่มีการนำไปใช้มาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ประเทศในแถบยุโรปและแอฟริกามีการนำพรอพออลิสมาใช้ตั้งแต่อดีตโดยใช้สมานแผล ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวชาวกรีก โรมัน และอียิปต์รู้จักเป็นเวลานานแล้ว นอกจากนี้ ยังมีบันทึกเกี่ยวกับการนำพรอพออลิสไปใช้รักษาการติดเชื้อในช่องปากและลำคอด้วย<sup>1</sup>

ปัจจุบันมีการนำพรอพออลิสมาใช้เป็นสมุนไพร และในบางประเทศทำเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีการกล่าวอ้างว่าสามารถใช้สมานแผล และรักษาโรคผิวหนังต่าง ๆ ได้แก่ สิว (acne) เริม (herpes simplex) และโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) นอกจากนี้ ยังมีฤทธิ์เป็นยาชา (anaesthetic) และใช้รักษาโรคเหงือกอักเสบ (gingivitis) ได้ ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอาง เครื่องอุปโภค บริโภค ก็นำพรอพออลิสมาเป็นส่วนประกอบด้วย เช่น ผลิตภัณฑ์รักษาสิว สบู่ ยาสีฟัน น้ำยาบ้วนปาก หรือยา

สระผม โดยมุ่งเน้นคุณสมบัติต้านจุลชีพของพรอพออลิสเป็นสำคัญ<sup>2-3</sup>

พรอพออลิสเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดหนึ่งที่ได้จากผึ้ง ที่ไม่ใช่นมผึ้ง (royal jelly) เกสรผึ้ง (bee pollen) น้ำผึ้ง (honey) หรือไขผึ้ง (beewax) แต่อาจมีส่วนผสมของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวได้ ลักษณะโดยทั่วไปของพรอพออลิสเป็นยางเหนียว ซึ่งผึ้งเก็บมาจากส่วนต่าง ๆ ของพืชจากแหล่งที่แตกต่างกัน แล้วเก็บสะสมไว้ที่รังผึ้ง คำว่า "propolis" มาจากภาษากรีก โดย pro- หมายถึง ป้องกัน ส่วน -polis หมายถึง เมือง รวมแล้วหมายถึง ป้องกันเมือง ซึ่งคำว่าเมืองในที่นี้ ก็คือรังผึ้งนั่นเองหน้าที่ของพรอพออลิส คือ ใช้อุดรูรังที่รัง และป้องกันไม่ให้ศัตรูหรือเชื้อโรคเข้ามารุกรานในรังได้ ผึ้งเก็บสะสมสารหลังจากส่วนที่เป็นแผล ส่วนที่แตกออกของเปลือกไม้ หรือส่วนใบอ่อน โดยสารดังกล่าวอาจเป็นเรซิน กัม หรือสารอื่น ๆ หลังจากที่ได้ผึ้งนำส่วนที่ได้จากพืชแล้วนำมาผสมกับเอนไซม์ในน้ำลายผึ้งโดยอาจจะมีไขผึ้งและส่วนประกอบอื่น ๆ ปนเข้ามาเล็กน้อย

<sup>§</sup> 13<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ดังนั้นพรอพอลิสจึงประกอบไปด้วย 3 ส่วนใหญ่ ๆ คือ เรซินของพืช สารหลังจากผึ้ง และส่วนประกอบอื่น ๆ ระหว่างกระบวนการผลิตพรอพอลิส<sup>1-3</sup>

ผึ้งที่เป็นต้นกำเนิดของพรอพอลิสที่รู้จักกันดีจะเป็นผึ้งฝรั่ง (Western honeybee) ที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Apis mellifera* จากการศึกษาพบว่าผึ้งในอันดับ *Apis* ที่เป็นสายพันธุ์ทางเอเชียจะไม่เก็บสะสมพรอพอลิส ส่วนพืชที่เป็นต้นกำเนิดของพรอพอลิสส่วนใหญ่เป็นพวก poplar ซึ่งเป็นพืชในอันดับ *Populus* วงศ์ *Salicaceae* ได้แก่ *P. nigra*, *P. tremula*, *P. italica*, *P. suaveolens* และ *P. fremontii* เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีพืชชนิดอื่นอีก ได้แก่ *Plumeria spp.*, *Clusia spp.*, *Prunus spp.* และ *Acacia spp.* เป็นต้น<sup>1-4</sup>

### ลักษณะทางกายภาพและองค์ประกอบทางเคมี

องค์ประกอบทางเคมีของพรอพอลิสโดยทั่วไปจะประกอบไปด้วยเรซินประมาณร้อยละ 50 ไขมันร้อยละ 10 น้ำมันหอมระเหยร้อยละ 5 เกสรดอกไม้ร้อยละ 5 และส่วนประกอบอื่น ๆ รวมทั้งสิ่งเจือปนที่เป็นขยะอีกเล็กน้อย<sup>5,6</sup> โดยที่ขี้ผึ้งและไขมันจะถูกกำจัดไประหว่างกระบวนการเตรียมสารสกัดพรอพอลิส

วิธีการเตรียมสารสกัดพรอพอลิส ซึ่งเป็นรูปแบบที่นิยมใช้ในการรับประทาน มีขั้นตอนง่าย ๆ คือ ขั้นตอนการกำจัดไขมันออกจากพรอพอลิสด้วยการนำไปแช่น้ำเย็น จากนั้นนำมาผึ้งให้แห้ง หากมีไขมันภายนอกไม่มากนักก็ข้ามขั้นตอนแรกไปได้ ขั้นตอนที่สอง นำพรอพอลิสไปแช่ใน 70% เอทานอล ขั้นตอนสุดท้ายนำสารสกัดที่ได้ไปกรองเพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อนชิ้นเล็ก ๆ ออกไปให้หมด สารสกัดที่ได้อาจเรียกว่าบาลซัม (balsam)<sup>7</sup> นอกจากนี้ 70% เอทานอลแล้ว อาจจะใช้ตัวทำละลายชนิดอื่นที่ไม่เป็นพิษต่อร่างกายแทนเอทานอลก็ได้ พรอพอลิสรูปแบบที่ไม่ได้เปลี่ยนแปลงอะไรเลย (raw propolis) ก็เป็นอีกรูปแบบที่บริโภคได้สะดวก โดยนำพรอพอลิสที่ได้ไปทำให้แข็งตัวก่อน แล้วค่อยบดเป็นผงจากนั้นนำไปบรรจุแคปซูล หรือผสมกับอาหารและเครื่องดื่ม เพื่อให้บริโภคง่ายขึ้น<sup>2</sup>

ลักษณะทางกายภาพและองค์ประกอบทางเคมีของพรอพอลิสจะแตกต่างกันตามภูมิประเทศที่เป็นแหล่งกำเนิดเนื่องจากชนิดของพืชที่ผึ้งเก็บยางเหนียวมาสร้างพรอพอลิสแตกต่างกันไปตามสภาพภูมิประเทศทำให้สารเคมีที่อยู่ในพรอพอลิสแตกต่างกันไปด้วย ถูที่ผึ้งเก็บพรอพอลิสก็มีส่วนทำให้องค์ประกอบทางเคมี ลักษณะทางกายภาพและฤทธิ์ทางชีวภาพของพรอพอลิสเปลี่ยนแปลงได้<sup>8</sup> ซึ่งลักษณะภายนอกที่สังเกตเห็นได้ชัดเจนคือสี โดยปกติแล้วสีของพรอพอลิสมีความแตกต่างกันไปตั้งแต่สีเหลืองออกเขียวไปจนถึงสีน้ำตาล

ดำ โดยแตกต่างกันไปตามแหล่งกำเนิดและองค์ประกอบทางเคมี เช่น พรอพอลิสที่ได้จากประเทศไทยมีลักษณะสีน้ำตาลดำ ส่วนพรอพอลิสที่ได้จากประเทศบราซิลมีหลายสีตั้งแต่สีน้ำตาล สีเขียว จนถึงสีแดง เป็นต้น ส่วนกลิ่นก็เป็นกลิ่นเฉพาะตัว เมื่อนำพรอพอลิสไปเก็บไว้ในที่เย็นจะแข็งและเปราะแตกง่าย หากเก็บในที่ร้อนจะนุ่มและเหนียว<sup>1</sup>

สำหรับองค์ประกอบทางเคมีของพรอพอลิสนั้น ส่วนใหญ่เป็นสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ได้แก่ ฟลาโวนส์ (flavones) และฟลาวาโนนส์ (flavanones) เป็นต้น ซึ่งพบได้มากในพืช เนื่องจากพรอพอลิสได้จากพืชเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่จะพบสารที่พบในพืชแล้วมีอยู่ในพรอพอลิสด้วย นอกจากนี้ ยังพบอนุพันธ์ของฟลาโวนอยด์ชนิดต่าง ๆ ด้วย บางชนิดพบได้ในพืชแต่บางชนิดพบเฉพาะในพรอพอลิส ซึ่งเป็นไปได้เพราะสารต่าง ๆ ที่ผึ้งเก็บมาจากพืชอาจถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีได้โดยอาศัยเอนไซม์จากน้ำลายของผึ้งระหว่างขั้นตอนการเก็บเรซินจากพืชนั่นเอง นอกจากสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์แล้ว ยังพบสารกลุ่มอื่น เช่น สารประกอบฟีนอลิก (phenolic compounds) และเทอร์ปีน (terpenes) เป็นต้น<sup>2,4</sup>

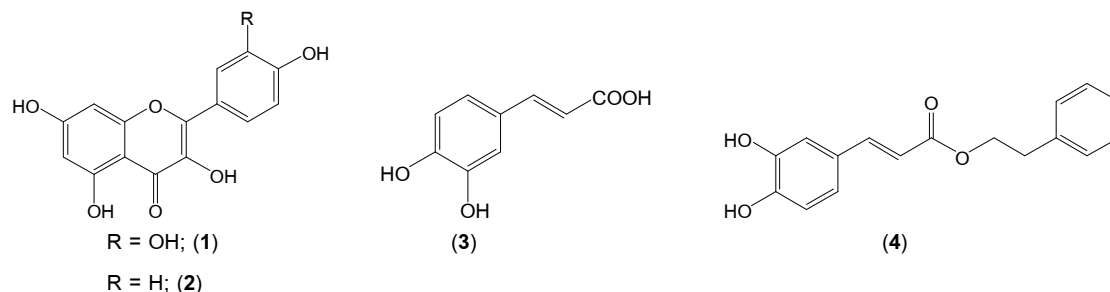
การศึกษาพบว่าพรอพอลิสในภูมิประเทศที่แตกต่างกันมีองค์ประกอบทางเคมีที่แตกต่างกันด้วย คือพรอพอลิสจากประเทศในเขตอบอุ่น (temperate zone) ได้แก่ประเทศในแถบเอเชีย ยุโรป แอฟริกาเหนือ และอเมริกาเหนือ เป็นต้น จะมีองค์ประกอบหลักเป็นสารประกอบฟีนอลิก และอนุพันธ์ เนื่องจากผึ้งจะเก็บยางเหนียวจากพืชพวก poplar ซึ่งจะมีองค์ประกอบหลักเป็นสารดังกล่าว ส่วนพรอพอลิสจากประเทศในเขตร้อน (tropical zone) ได้แก่ ประเทศในแถบอเมริกาใต้ และแอฟริกาใต้ เป็นต้น จะมีองค์ประกอบทางเคมีที่แตกต่างจากพรอพอลิสจากประเทศในเขตอบอุ่น เนื่องจากผึ้งไม่สามารถไปเก็บยางเหนียวจากต้น poplar ได้ เพราะพืชดังกล่าวเป็นพืชในเขตอบอุ่น พรอพอลิสจากประเทศบราซิลเป็นพรอพอลิสที่มีต้นกำเนิดส่วนใหญ่มาจากเรซินจากใบของ *Baccharis dracunculifolia* วงศ์ *Compositae* ซึ่งไม่ใช่พืชพวก poplar ดังนั้นองค์ประกอบทางเคมีจึงไม่ใช่ฟลาโวนอยด์อย่างที่พบในพรอพอลิสที่ได้จากพืชพวก poplar แต่เป็นอนุพันธ์ของสารที่มีหมู่พรีนิลมาเกาะ (prenylated derivatives) ได้แก่ prenylated *p*-coumaric acid และ diterpene เป็นต้น อย่างไรก็ตาม สำหรับพรอพอลิสของบราซิล นอกจากจะมีต้นกำเนิดมาจาก *B. dracunculifolia* แล้วยังมีต้นกำเนิดจากพืชชนิดอื่นด้วย ทำให้องค์ประกอบทางเคมีค่อนข้างหลากหลาย<sup>2,9-13</sup> สำหรับพรอพอลิสจากประเทศคิวบาที่เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งที่น่าสนใจ เนื่องจากเป็นพรอพอลิสที่ไม่ได้มาจากพืชพวก

poplar หรือ *B. dracunculifolia* แต่เป็นเรซินจากดอกของ *Clusia rosea* วงศ์ Guttiferae ทำให้สารเคมีจากพรอพอลิสของควิบาแตกต่างจากที่กล่าวมา และสารที่สำคัญคือ สารพวก prenylated benzophenones<sup>14</sup>

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าพรอพอลิสมีองค์ประกอบของสารเคมีที่แตกต่างกันหลายชนิด ดังนั้นฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพรอพอลิสที่มีรายงานจึงค่อนข้างหลากหลาย ตัวอย่างเช่น ฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial activity) ฤทธิ์ต้านเนื้องอก (antitumor activity) ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (antioxidative activity) ฤทธิ์ในการปกป้องตับ (hepatoprotective effect) และฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity) เป็นต้น<sup>15</sup> หากสารใดเป็นองค์ประกอบหลักในพรอพอลิส ฤทธิ์หลักทางเภสัชวิทยาก็จะมาจากสารชนิดนั้น สำหรับพรอพอลิสส่วนใหญ่มีสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ และกลุ่มฟีนอลิกเป็นสารหลัก ดังนั้นฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาส่วนใหญ่ของพรอพอลิสก็น่าจะเป็นฤทธิ์ของสารกลุ่มฟลาโวนอยด์และสารกลุ่มฟีนอลิกเป็นหลัก มีการศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพรอพอลิสที่

เก็บมาจากแหล่งต่าง ๆ เช่น งานวิจัยของ Kumazawa และคณะ ในปี ค.ศ. 2004<sup>16</sup> ที่รวบรวมพรอพอลิสจากประเทศในภูมิประเทศที่แตกต่างกันได้แก่ อาร์เจนตินา ออสเตรเลีย บราซิล บัลแกเรีย ชิลี จีน อังกฤษ นิวซีแลนด์ แอฟริกาใต้ ไทย ยูเครน อุรุกวัย สหรัฐอเมริกา และอุซเบกิสถาน จากนั้นนำมาวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีของพรอพอลิสแต่ละแหล่งด้วยเครื่อง HPLC ที่ใช้ photo-diode array และ mass spectrometry เป็น detector ควบคุมไปกับการตรวจสอบฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของตัวอย่างพรอพอลิสทั้ง 16 ชนิด พบว่าพรอพอลิสที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันแรงที่สุด คือ พรอพอลิสที่มีองค์ประกอบของสารต้านออกซิเดชัน เช่น quercetin (1), kaempferol (2), caffeic acid (3) และ caffeic acid phenethyl ester หรือเรียกย่อว่า CAPE (4) เป็นต้น (รูปที่ 1) จะเห็นว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพรอพอลิสย่อมเป็นไปตามองค์ประกอบทางเคมีของพรอพอลิสชนิดนั้น ๆ<sup>16</sup> ตัวอย่างของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพรอพอลิสที่จะอธิบายรายละเอียดในบทความปริทรรศน์นี้ได้แก่ ฤทธิ์ต้านจุลชีพ ฤทธิ์ต้านเนื้องอก ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน และ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ



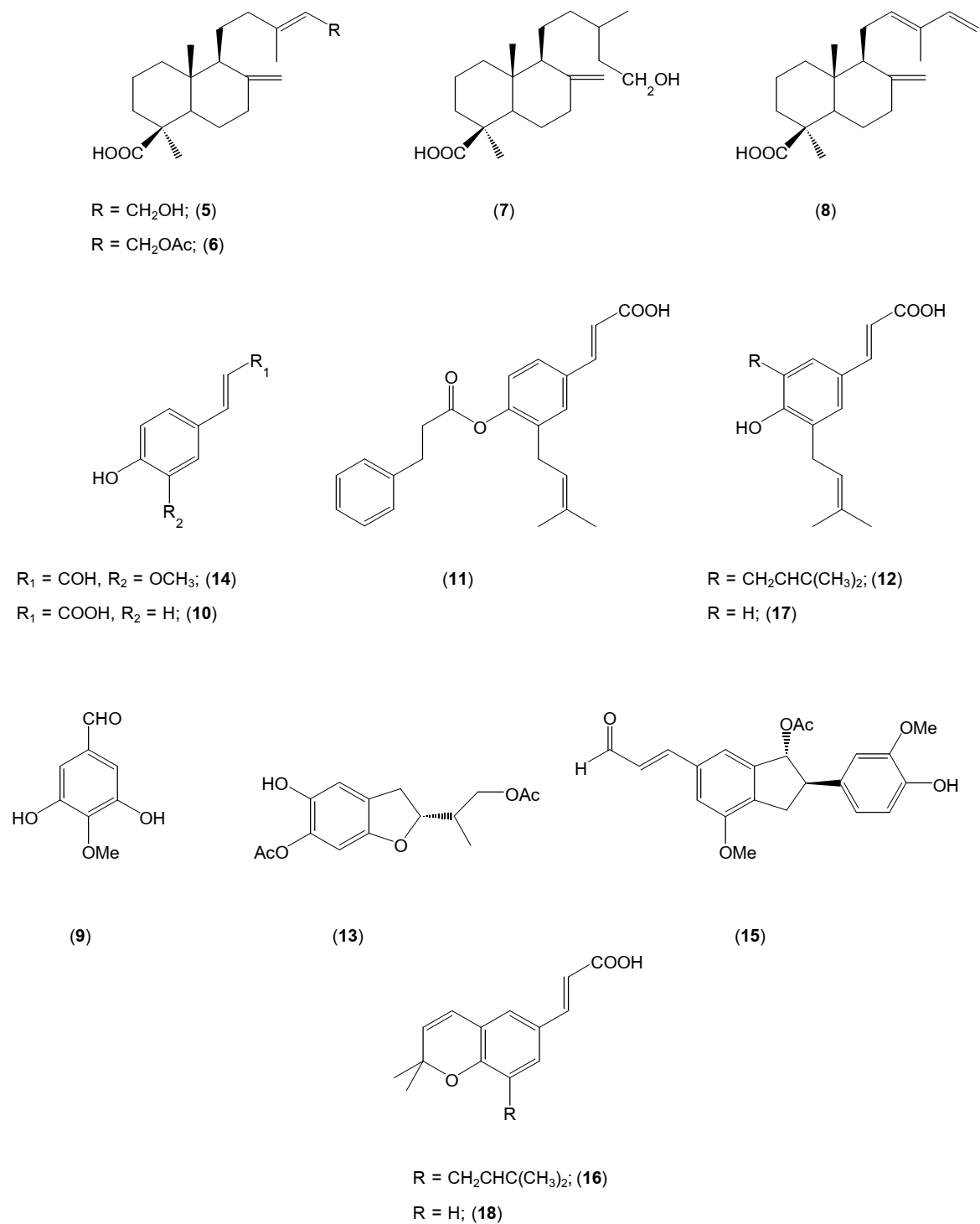
รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของตัวอย่างสารจากพรอพอลิสที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

### 1) ฤทธิ์ต้านจุลชีพ (Antimicrobial activity)

เป็นฤทธิ์ที่จะต้องนึกถึงเมื่อกกล่าวถึงพรอพอลิสเนื่องจากคุณสมบัติสำคัญของพรอพอลิสที่สะสมในรังผึ้ง คือการป้องกันการรุกรานของแมลงหรือเชื้อจุลชีพ ดังนั้นพรอพอลิสจึงน่าจะมีฤทธิ์ในการต้านจุลชีพได้ จากการศึกษาพบว่ามียารายงานจำนวนมากที่กล่าวถึงการทดสอบฤทธิ์ต้านจุลชีพของพรอพอลิสจากแหล่งต่าง ๆ และพรอพอลิสก็มีคุณสมบัติต้านเชื้อแบคทีเรีย รา โปรโตซัว และไวรัสได้ ตัวอย่างรายงานการวิจัยเกี่ยวกับความสามารถในการยับยั้งเชื้อจุลชีพของพรอพอลิสดังแสดงในตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าฤทธิ์ในการยับยั้ง

เชื้อจุลชีพของพรอพอลิสค่อนข้างหลากหลาย ซึ่งตัวอย่างสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ ได้แก่ cupressic acid (5), acetylcupressic acid (6), imbricatolonic acid (7), communic acid (8) และ syringaldehyde (9) เป็นต้น ซึ่งสาร 5 - 8 เป็นสารในกลุ่ม labdane-type diterpenes ส่วนสาร 9 เป็นสารประกอบฟีนอลิก ซึ่งสารทั้งหมดแยกได้จากพรอพอลิสของประเทศบราซิล มีคุณสมบัติในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ได้<sup>17,18</sup> ส่วนสารสำคัญที่สามารถยับยั้งเชื้อ *Helicobacter pylori* ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร ได้แก่ *p*-coumaric acid (10), 3-prenyl-4-

dihydrocinnamolyoxycinnamic acid (11), และ artemillin C จากพรอพอลิสของประเทศบราซิล<sup>19</sup> (รูปที่ 2) (12) เป็นต้น ซึ่งสารดังกล่าวเป็นสารประกอบฟีนอลิกที่แยกได้



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของตัวอย่างสารจากพรอพอลิสที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างรายงานการวิจัยเกี่ยวกับความสามารถในการยับยั้งเชื้อจุลชีพของพอร์พอลิส

แหล่งกำเนิดพอร์พอลิส	กลุ่มสารที่ออกฤทธิ์	เชื้อจุลชีพที่ยับยั้งได้	คณะผู้วิจัย
บราซิล	Phenolic compounds	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bankova et al. (1995)
	Labdane-type diterpenes	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bankova et al. (1996)
	Phenolic compounds	<i>Helicobacter pylori</i>	Hashimoto et al. (1998)
	Phenolic compounds	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Macucci et al. (2001)
ชิลี	Phenolic compounds	<i>Mycobacterium spp.</i>	Valcic et al. (1999)
บัลแกเรีย	Ester of substituted cinnamic acid	A/H1N1, A/H3N2 (influenza virus)	Serkedjieva et al. (1992)

ส่วนสารที่สามารถยับยั้งเชื้อ *Mycobacterium spp.* ได้เป็นสารกลุ่มฟีนอลิก ได้แก่ acetylviscidone (13), coniferyl aldehyde (14) และ dihydrobenzofuran lignan aldehyde (15) เป็นต้น โดยแยกได้จากพอร์พอลิสของประเทศชิลี<sup>20</sup> สารจากพอร์พอลิสของประเทศบราซิลที่สามารถยับยั้งเชื้อ *Trypanosoma cruzi* ซึ่งเป็นโปรโตซัวในกลุ่มแฟลกเจลเลตที่เป็นปรสิตในเนื้อเยื่อและระบบหมุนเวียนโลหิต ทำให้เกิดโรคอเมริกันทรูปพาโนโซมิเอซิส (American trypanosomiasis หรือ Chagas disease) โดยมีแมลงเป็นพาหะ เป็นสารกลุ่มฟีนอลิก ได้แก่ 3-(2,2-dimethyl-8-prenylbenzopyran-6-yl) propenoic acid (16), 3-prenyl-4-hydroxycinnamic acid (17), artepillin C (12) และ 2,2-dimethyl-6-carboxyethenyl-2H-1-benzopyran (18) เป็นต้น<sup>21</sup> (รูปที่ 2)

ในปี ค.ศ. 1997 Harish และคณะพบว่าสารสกัดจากพอร์พอลิสสามารถยับยั้งการเกิด replication ของ HIV-1 ได้<sup>22</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 1998 ยังมีรายงานเพิ่มเติมของ Artico และคณะ เกี่ยวกับ CAPE (4) ที่สกัดได้จากพอร์พอลิสว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 integrase<sup>23</sup> นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2005 Gekker และคณะ พบว่า พอร์พอลิสจากประเทศสหรัฐอเมริกา อียิปต์ และจีน มีฤทธิ์ค่อนข้างแรงไม่แตกต่างกันในการยับยั้งเชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ X4 และ R5 สำหรับการรักษาโรคเอดส์ (AIDS) นั้น ส่วนมากจะใช้ยาสูตรผสม ดังนั้นในการทดลองนี้จึงทดลองใช้สารสกัดพอร์พอลิสร่วมกับยาด้านไวรัส AZT และ indinavir แบบ *in vitro* โดยทำการทดลองในเซลล์เพาะเลี้ยง CD4<sup>+</sup> lymphocyte และ microglial cell พบว่าประสิทธิภาพในการต้านไวรัสของพอร์พอลิสเมื่อให้ร่วมกับยา AZT เท่ากับผลบวกของยา AZT รวมกับพอร์พอลิสหรือที่เรียกว่า additive effect แต่เมื่อให้พอร์พอลิสร่วมกับยา indinavir พบว่าไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยา indinavir<sup>24</sup> นอกจากนี้ฤทธิ์ของพอร์พอลิสในการยับยั้งเชื้อไวรัส HIV ที่เป็นสาเหตุของโรคเอดส์แล้ว พอร์พอลิสยังมีฤทธิ์ยับยั้งไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคเริม (herpes simplex virus)<sup>25</sup> ไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza

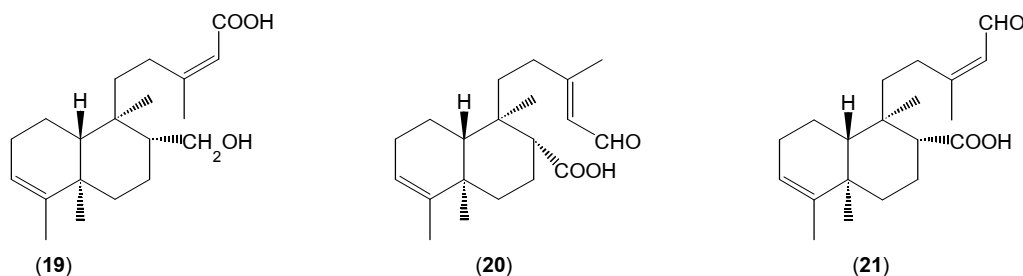
virus)<sup>26</sup> และไวรัสไข้หวัดนก (avian influenza virus)<sup>27</sup> ในการทดลองแบบ *in vitro* ได้ด้วย

## 2) ฤทธิ์ต้านเนื้องอก (Antitumor activity)

ในที่นี้จะกล่าวรวมถึงคุณสมบัติในด้านความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) ด้วย นักวิจัยสนใจศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อเซลล์ของพอร์พอลิส เนื่องจากมีการค้นพบสารสำคัญจากพอร์พอลิสที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ค่อนข้างมากนั่นก็คือ CAPE (4) สารดังกล่าวมีสูตรโครงสร้างไม่ซับซ้อนและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดี ดังรายงานวิจัยต่อไปนี้ ในปี ค.ศ. 1988 Grunberger และคณะ ได้สกัดแยก CAPE (4) จากพอร์พอลิสของประเทศอิสราเอล พบว่าสาร CAPE ที่ได้มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งหลายชนิด<sup>28</sup> หลังจากงานวิจัยนี้ ก็มีรายงานการศึกษาฤทธิ์ของ CAPE ต่อเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ รวมทั้งศึกษากลไกในการออกฤทธิ์ด้วย ดังเช่นรายงานในปี ค.ศ. 1996 ของ Nataranja และคณะ ที่ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ CAPE (4) ต่อ nuclear factor ที่ชื่อ nuclear factor kappa beta (NF-KB) พบว่า CAPE (4) จะกระตุ้นการทำงานของ NF-KB ได้โดยการยับยั้ง tumor necrosis factor (TNF) อย่างสมบูรณ์ ซึ่งจะยับยั้งแบบ dose dependent และ time dependent<sup>29</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 2000 Weyant และคณะ ค้นพบว่า CAPE (4) มีผลต่อการเกิด expression ของเอนไซม์ focal adhesion kinase (FAK) โดยมีผลลดการเกิดขบวนการ tyrosine phosphorylation ของเซลล์มะเร็งลำไส้ของมนุษย์<sup>30</sup> เป็นที่ทราบกันดีว่า FAK เป็นเอนไซม์ที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวและอยู่รอดของเซลล์ การที่เอนไซม์ชนิดนี้ในเซลล์มะเร็งทำงานได้ดีมีผลทำให้เซลล์มะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น และแบ่งตัวได้เร็วขึ้น ดังนั้นจึงเป็นการดีที่ CAPE (4) ไปลดการทำงานของเอนไซม์นี้ นอกจากนี้ยังมีรายงานเพิ่มเติมในปีเดียวกันโดย Na และคณะ พบว่า CAPE (4) สามารถต้านมะเร็งได้โดยการทำ gap junctional intercellular communication (GJIC) เป็นปกติ<sup>31</sup> นอกจาก

CAPE (4) แล้ว ยังมีรายงานของสารชนิดอื่นที่แยกได้จากพรอพอลิสและมีคุณสมบัติที่เป็นพิษต่อเซลล์ได้แก่ สาร PMS-

1 (19)<sup>32</sup>, 13Z-symphorecticulic acid (20), 13E-symphorecticulic acid (21)<sup>33</sup> และ artepillin C (12)<sup>34</sup> เป็นต้น (รูปที่ 3)

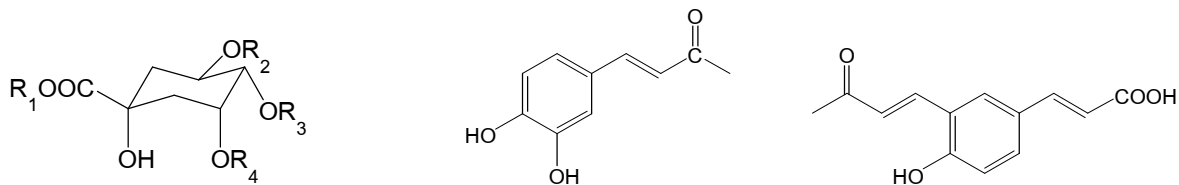


รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของตัวอย่างสารจากพรอพอลิสที่มีฤทธิ์ต้านเนื้องอก

### 3) ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (Antioxidative activity)

จากองค์ประกอบทางเคมีจะเห็นว่าพรอพอลิสมีองค์ประกอบส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์และฟีนอลิก ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารกลุ่มดังกล่าวมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่แรง ดังนั้นพรอพอลิสย่อมมีคุณสมบัติดังกล่าวด้วยเช่นกัน จากการศึกษาโดย Mirzoeva และคณะ ในปี ค.ศ. 1995 พบว่า CAPE (4) นอกจากจะมีฤทธิ์ต้านเนื้องอกแล้วยังมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ด้วย โดยสามารถยับยั้งการเกิด reactive oxygen species (ROS) ได้อย่างสมบูรณ์ด้วยความเข้มข้นเท่ากับ 10 ไมโครโมลาร์ จะเห็นได้ว่าฤทธิ์ต้านออกซิเดชันน่าจะมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านเนื้องอก เนื่องจาก ROS มีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดมะเร็งได้ โดยทำหน้าที่เป็นตัวนำรหัสลำดับที่สอง (secondary messenger) สำหรับวิถี signal transduction ในการเกิด proliferation ของเซลล์มะเร็ง ซึ่งสารต้านออกซิเดชันจะไปลดปริมาณ ROS ลง นอกจากนี้ ยังมีรายงานถึงสารชนิดอื่น ๆ ในพรอพอลิส ได้แก่ ในปี ค.ศ. 1995 ถึง 1996 Matsushige และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจากพรอพอลิสของประเทศบราซิลโดยใช้ 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical และ superoxide anion radical ในปฏิกิริยา xanthine / xanthine oxidase (XOD) และ  $\alpha$ -nicotinamide adenine dinucleotide (NADPH) / phenazine (PMS) โดยเทียบกับระหว่างสารสกัดเมทานอลและน้ำ พบว่าสารสกัดน้ำแสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ดีกว่าสารสกัดเมทานอล จากนั้นจึงนำสารสกัดน้ำไปแยกสารสำคัญ

ได้สารที่เป็นอนุพันธ์ของ dicaffeoylquinic acid (22-25) ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้แรงกว่าสารต้านออกซิเดชัน เช่น วิตามินซี วิตามินอี และ caffeic acid เป็นต้น เมื่อทดสอบกับ DPPH และ superoxide anion radical จาก xanthine / XOD นอกจากนี้ ยังแสดงฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง nitrite ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำเซลล์ murine macrophages (J774.1) ด้วย lipopolysaccharide (LPS)<sup>35-37</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 1997 ได้มีรายงานการแยกสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่แรงกว่าวิตามินซี และวิตามินอี จากสารสกัดชันน้ำของพรอพอลิสของประเทศบราซิล โดย Basnet และคณะ สารดังกล่าวมีชื่อว่า propol (26) เป็นสารในกลุ่มฟีนอลิก โดย propol สามารถยับยั้ง  $\text{Cu}^{2+}$  ที่กระตุ้นให้เกิด low density lipoprotein (LDL) oxidation ได้ นอกจากการทดสอบฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของพรอพอลิสแบบ *in vitro*<sup>38</sup> แล้วยังมีรายงานการทดสอบแบบ *in vivo* ด้วย โดย Sun และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 ได้ทดลองในหนูขาวใหญ่ (rat) พบว่าความเข้มข้นของวิตามินซีในเนื้อเยื่อ เช่น ไต กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ ของหนูขาวใหญ่ที่ทำให้ขาดวิตามินอีแล้วให้พรอพอลิสมีค่ามากกว่าหนูขาวใหญ่ในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ให้พรอพอลิส จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบทางเคมีในพรอพอลิสสามารถดูดซึมได้ในกระแสเลือด แสดงฤทธิ์เป็นสารต้านออกซิเดชันที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) และสามารถรักษาระดับของวิตามินซีในเนื้อเยื่อได้<sup>39</sup> (รูปที่ 4)



$R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Caffeoyl}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ; (22)

$R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Caffeoyl}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ; (23)

$R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = R_4 = \text{Caffeoyl}$ ; (24)

$R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = R_4 = \text{Caffeoyl}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; (25)

Caffeoyl

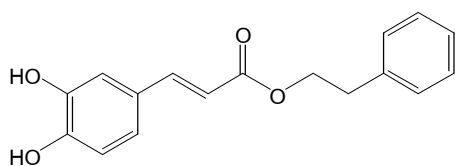
(26)

รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของตัวอย่างสารจากพรอพอลิสที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

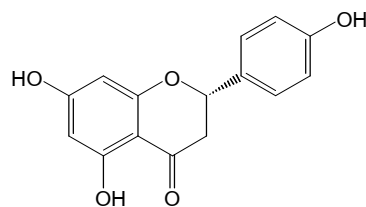
#### 4) ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory activity)

มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านการอักเสบของพรอพอลิสอย่างต่อเนื่อง ทั้งแบบ *in vitro* และแบบ *in vivo* ดังตัวอย่างรายงานการวิจัย ในปี ค.ศ. 1996 ของ Park และคณะ ได้ทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยอาศัยแบบจำลองการบวม น้ำของอุ้งเท้าหนูขาวใหญ่ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยคาราจีแนน พบว่าสารสกัดพรอพอลิสสามารถยับยั้งการบวม น้ำของอุ้งเท้าหนูขาวใหญ่ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยคาราจีแนนได้ที่ปริมาณ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม<sup>40</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 1997 Sosa และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดพรอพอลิส โดยใช้แบบจำลองการทำให้หนูขาวเล็ก (mice) บวมน้ำจากการเหนี่ยวนำด้วย croton oil ซึ่งเป็นน้ำมันที่สกัดจาก *Croton*

*tiglium* พบว่าสารสกัดพรอพอลิสสามารถออกฤทธิ์ได้เทียบเท่ากับยา indomethacin<sup>41</sup> สำหรับการศึกษาแบบ *in vivo* นั้น ในปี ค.ศ. 1996 Mirzoeva และ Calder ได้นำสารสกัดเอทานอลและสารสำคัญจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารพรอพอลิส ได้แก่ CAPE (4), caffeic acid (3), quercetin (1) และ naringenin (27) มาทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยดูจากเมแทบอลิซึมของ arachidonic acid พบว่าสารสกัดเอทานอลของพรอพอลิสสามารถยับยั้ง เมแทบอลิซึมของ arachidonic acid ในวิถี lipxygenase ระหว่างกระบวนการอักเสบได้ ส่วนสารสำคัญนั้น พบว่า CAPE (4) ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับสารอื่นที่นำมาทดลอง<sup>42</sup> (รูปที่ 5)



(4)



(27)

รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของตัวอย่างสารจากพรอพอลิสที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ

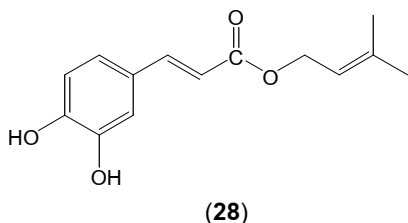
#### การควบคุมคุณภาพและความปลอดภัย

พรอพอลิสมีโอกาสปนเปื้อนสิ่งต่าง ๆ จากสิ่งแวดล้อมได้ในระหว่างการสะสมพรอพอลิสของผึ้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปนเปื้อนด้วยโลหะหนัก<sup>43</sup> ดังนั้นการตรวจสอบการปนเปื้อนของพรอพอลิสจึงจำเป็นมากเช่นเดียวกับสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในประเทศไทยยังไม่มีมีการกำหนดมาตรฐานของพรอพอลิสไว้อย่างชัดเจน แต่อาจจะอาศัยหลักการเบื้องต้นเช่นเดียวกับ

สมุนไพรอื่น ที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับ เช่น เกณฑ์การปนเปื้อนของโลหะหนัก หรือการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์

สำหรับรายงานด้านความปลอดภัยของพรอพอลิส มีทั้งการทดลองเกี่ยวกับความเป็นพิษและการแพ้ที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น ในปี ค.ศ. 1996 Park และคณะได้ทดลองโดยให้หนูขาวเล็ก (mice) กินพรอพอลิสของประเทศเกาหลี พบว่าค่า

LD<sub>50</sub> ที่ได้มากกว่า 2000 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม นอกจากนี้ ยังมีรายงานเกี่ยวกับความเป็นพิษในปี ค.ศ. 1998 ที่เรียบเรียงโดย Burdock ซึ่งสรุปไว้ว่าพอร์พอลิสไม่ค่อยเป็นพิษในปริมาณ 1,440 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันในหนูขาวเล็ก ซึ่งการทดลองนี้ทำการทดสอบกับหนูขาวเล็กจำนวน 90 ตัว<sup>44</sup> สำหรับการแพ้นั้นก็มีรายงานเช่นกัน จากการศึกษาพบว่าการแพ้พอร์พอลิสน่าจะเกิดจากสาร 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester (3-methyl-2-butenyl caffeate) (28) (รูปที่ 6) และโลหะหนักที่ปนเปื้อนเป็นสำคัญ<sup>5,6,45</sup>



รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างของ 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester (3-methyl-2-butenyl caffeate)

มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้พอร์พอลิสในประเทศอิตาลี โดยรวบรวมตั้งแต่เดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2002 จนถึงสิงหาคม ปี ค.ศ. 2007 พบว่ามีรายงานอาการที่คาดว่าปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากพอร์พอลิสที่รายงานมายังศูนย์เฝ้าระวังเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ธรรมชาติของประเทศอิตาลีจำนวน 18 ราย โดยมีอาการแพ้ที่ผิวหนัง และระบบทางเดินหายใจจำนวน 16 ราย ส่วนอีก 2 รายเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เห็นได้ว่าการใช้พอร์พอลิสควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการแพ้ได้ โดยเฉพาะผู้ที่แพ้ประวัติแพ้ละอองเกสร อย่างไรก็ตาม นอกจากพอร์พอลิสแล้ว ผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่ได้จากผึ้ง เช่น นมผึ้งและเกสรผึ้ง ก็ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากในบางครั้งผลิตภัณฑ์ดังกล่าวอาจไม่ได้รับคุณค่าเนื่องเกี่ยวกับการแพ้ไ่วที่ฉลาก ดังนั้นผู้บริโภคหรือบุคลากรสาธารณสุขต้องระวังความเสี่ยงของอาการแพ้เนื่องจากผลิตภัณฑ์จากผึ้งด้วย<sup>46</sup>

## บทสรุป

พอร์พอลิสเป็นสมุนไพรที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาค่อนข้างหลากหลาย เนื่องจากความแตกต่างด้านองค์ประกอบทางเคมีของพอร์พอลิสจากภูมิประเทศที่แตกต่างกัน ซึ่งสารที่มีบทบาทสำคัญในพอร์พอลิสมีหลายกลุ่ม แต่สารที่ได้รับการ

วิจัยเพื่อทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างต่อเนื่องคือ CAPE เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างทางเคมีไม่ซับซ้อน และยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่โดดเด่น เช่น ฤทธิ์ต้านเนื้องอก (รวมถึงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วย) ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เป็นต้น สำหรับฤทธิ์ต้านเนื้องอกนั้นมีรายงานวิจัยถึงกลไกการออกฤทธิ์ ซึ่งนับว่าเป็นสารที่มีรายงานการวิจัยออกมาอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน ในการควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยของพอร์พอลิสนั้น การกำหนดเกณฑ์มาตรฐานอาจทำได้ไม่มากนัก เนื่องจากความแตกต่างด้านองค์ประกอบทางเคมี และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของตัวอย่างพอร์พอลิสที่เก็บจากแหล่งที่แตกต่างกัน ดังนั้นการนำพอร์พอลิสไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ทั้งยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เครื่องสำอางหรือเครื่องอุปโภคบริโภค ผู้ผลิตต้องคำนึงถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างของวัตถุดิบพอร์พอลิสที่นำมาใช้ในแต่ละครั้ง รวมทั้งการเฝ้าระวังการแพ้ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้บริโภคได้ด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Ghisalberti EL. Propolis: a review. *Bee World* 1979;60: 59-84.
2. Macucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 1995; 26:83-99.
3. Dobrowolski JW, Vohara SB, Sharma K, et al. Antibacterial, antifungal, antiamoebic, anti-inflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol* 1991;35:77-82.
4. Bankova VS, Popov SS, Marekov NL. A study on flavonoids of propolis. *J Nat Prod* 1983;46:471-474.
5. Cirasino L, Pisati A, Fasani F. Contact dermatitis from propolis. *Contact Dermat* 1987;16:110-111.
6. Monti M, Berti E, Carminati G, Cusini M. Occupational and cosmetic dermatitis from propolis. *Contact Dermat* 1983; 9:163.
7. Greenaway W, May J, Scaybrook T, Whitley FR. Identification by gas chromatography-mass spectrometry of 150 compounds in propolis. *Z Naturforsch* 1991; 46c:111-121.
8. Bankova V, Boudourova KB, Popov S, Sforcin M, Funari SRC. Seasonal variations of the chemical composition of Brazilian propolis. *Apidologie* 1998;29:361-367.
9. Bankova VS, de Castro SL, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 2000;31:3-15.



10. Marcucci MC, Bankova VS. Chemical composition, plant origin and biological activity of Brazilian propolis. *Curr Top Phytochem* 1999;2:115-123.
11. Kumazawa SH, Yoned M, Shibata I, Kanaeda J, Hamasaka T, Nakayama T. Direct evidence for the plant origin of Brazilian propolis by the observation of honeybee behavior and phytochemical analysis. *Chem Pharm Bull* 2003;51:740-742.
12. Park YK, Alencar SM, Aguiar CL. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J Agric Food Chem* 2002;50:2502-2506.
13. Sawaya ACHF, Tomazela DM, Cunha IBS, et al. Electrospray ionization mass spectrometry fingerprinting of propolis. *Analyst* 2004;129:739-744.
14. Cuesta RO, Frontana UBA, Ramirez AT, Cardenas J. Polyisoprenylated benzophenones in Cuban propolis; biological activity of nemorosone. *Z Naturforsch* 2002; 57c:372-378.
15. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res* 2000;15:561-571.
16. Kumazawa SH, Hamasaka T, Nakayama TS. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem* 2004;84:329-339.
17. Bankova V, Christov R, Kujumgiev A, Macucci MC, Popov S. Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis. *Z Naturforsch* 1995;50:167-172.
18. Bankova V, Marcucci MC, Simova S, Nikolova N, Kujumgiev A, Popov S. Antibacterial diterpenic acids from Brazilian propolis. *Z Naturforsch* 1996;50:277-280.
19. Hashimoto T, Aga H, Tabuchi A, et al. Anti-*Helicobacter pylori* compounds in Brazilian propolis. *Nat Med* 1998; 52:518-520.
20. Valcic MJ, Carothers AM, Bertagnolli ME, et al. Phytochemical, morphological, and biological investigations of propolis from Central Chile. *Z Naturforsch* 1999;54:406-416.
21. Marcucci MC, Ferreres F, Gaecia VC, et al. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 2001;74:105-112.
22. Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliyah M, Mizrahi Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drug Exp Clin Res* 1997;23:89-96.
23. Artico M, di Santo R, Costi R, et al. Geometrically and conformationally restrained cinnamoyl compounds as inhibitors of HIV-1 integrase: synthesis, biological evaluation, and molecular modeling. *J Med Chem* 1998; 41:3948-3960.
24. Gekker G, Hu S, Spivak M. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol* 2005;102:158-163.
25. Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L, Sauvager F, Cormier M. Comparison of the anti-herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-but-2-enyl caffeate. *J Nat Prod* 1994;57:644-647.
26. Serkedjieva J, Manolova N, Bankova V. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids). *J Nat Prod* 1992;55:294-302.
27. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol* 1999; 64:235-240.
28. Grunberger D, Bannerjee R, Eisinger K, et al. Referential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia* 1988;44:230-232.
29. Natarajan K, Singh S, Burke TR, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation on nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9090-9095.
30. Weyant MJ, Carothers AM, Bertagnolli ME, Bertagnolli MM. Colon cancer chemopreventive drugs modulate integrin-mediated signaling pathways. *Clin Cancer Res* 2000;6:949-956.
31. Na HK, Wilson MR, Kang KS, Chang CC, Grunberger D, Trosko JE. Restoration of gap junctional intercellular communication by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in a ras-transformed rat liver epithelial cell line. *Cancer Lett* 2000;157:31-38.
32. Matsuno T. A new clerodane diterpenoid isolated from propolis. *Z Naturforsch* 1995;50:93-97.
33. Matsuno T, Jung SK, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J. Preferential cytotoxicity to tumor cells of 3,5-diprenyl-4-hydroxy-cinnamic acid (artepillin C) isolated from propolis. *Anticancer Res* 1997;17:3565-3568.
34. Hirota M, Matsuno T, Fujiwara T, Sukiya H, Mineshita S. Enhanced cytotoxicity in a Z-photoisomer of a

- benzopyran derivative of propolis. *J Nat Prod* 2000;63: 366-370.
35. Matsushige K, Kusumoto IT, Yamamoto Y, Kadota S, Namba T. Quality evaluation of propolis. 1A comparative study on radical scavenging effects of propolis and *vespae nidus*. *J Trad Med* 1995;12:45-53.
  36. Matsushige K, Basnet P, Kadota S, Namba T. Potent free radical scavenging activity of dicaffeoyl quinic acid derivatives from propolis. *J Trad Med* 1996;13:217-228.
  37. Matsushige K, Basnet P, Hase K, Kadota S, Tanaka K, Namba T. Propolis protects pancreatic  $\beta$ -cells against toxicity of streptozotocin (STZ). *Phytomedicine* 1996b; 3:203-209.
  38. Basnet P, Matsuno M, Neidlein R. Potent free radical scavenging activity of propol isolated from Brazilian propolis. *Z Naturforsch* 1997;52:828-833.
  39. Sun F, Hayami S, Haruna S, et al. In vivo antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamin C and E and the level of lipid hydroperoxides in rats. *J Agri Food Chem* 2000;48:1462-1465.
  40. Park EH, Kim SH, Park SS. Anti-inflammatory activity of propolis. *Arch Pharmacol* 1996;19:337-341.
  41. Sosa S, Baricevis D, Cinco M, Padovan D, Tubaro A, Della LR. Preliminary investigation on the anti-inflammatory and anti-microbial activities of propolis. *Pharmaceut Pharmacol Lett* 1997;7:168-171.
  42. Mirzoeva OK, Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during inflammatory response. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent Fatty Acids* 1996;55:441-449.
  43. Alcici NMF. Heavy metals in propolis: practical and simple procedures to reduce the lead in the Brazilian propolis. *Chem Abstr (CA)* 1996;127:23631.
  44. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem Toxicol* 1998;36: 347-363.
  45. Heusen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy. (II). The sensitizing properties of 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester. *Contact Dermat* 1987;17:171-177.
  46. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. *Drug Saf* 2008;31(5):419-423.